

Retinopatía de la Prematuridad ROP

Dra. Natalia Vásquez Arellano

Becada Pediatría

Universidad San Sebastián – Hospital Puerto Montt

2015

ROP

- Desorden proliferativo de vasos sanguíneos de la retina en desarrollo en RN prematuros.
- ROP ocurre entre las 34-40 semanas postconcepción.

ROP

- La retinopatía del prematuro (ROP) fue descrito por primera vez hace más de 60 años como fibroplasia retrolental
 - Introducción de incubadoras
 - Uso de niveles elevados de O₂
 - 1950 → Restricción O₂ < incidencia ROP
- Desp.
Retina

ROP puntos clave

Vasculogénesis se detiene y existe crecimiento de vasos nuevos anormales.

- Se forma una barrera con células mesenquimatosas y endoteliales.
- La retina anterior a esta barrera es hipóxica y se producen señales químicas que estimulan el crecimiento de nuevos vasos que crecen hacia el interior del vítreo

ROP puntos clave

- Nuevos vasos → acompañados por fibroblastos = tejido fibroso cicatricial
- Tejido cicatricial se contrae = tracción retinal produciendo un desprendimiento parcial o total

Incidencia y Prevalencia

- Mundo → 10% RNPT (< 37 sem)
- Países con UCIN → ROP → RNPT < 28 sem

Incidencia global de ROP → 66%

- ROP moderada → 18%
- ROP grave → 6%.

Incidencia y Prevalencia

- ✓ RNPT < 1500 grs → 33% ROP
- ✓ RNPT < 1251 grs → 65.8% ROP
- ✓ **RNPT < 1000 grs → 81.6% ROP**

- RNPT > 1000 -1500 grs → 2.2% cambios cicatriciales → complicación ROP
- 0.5% } ceguera

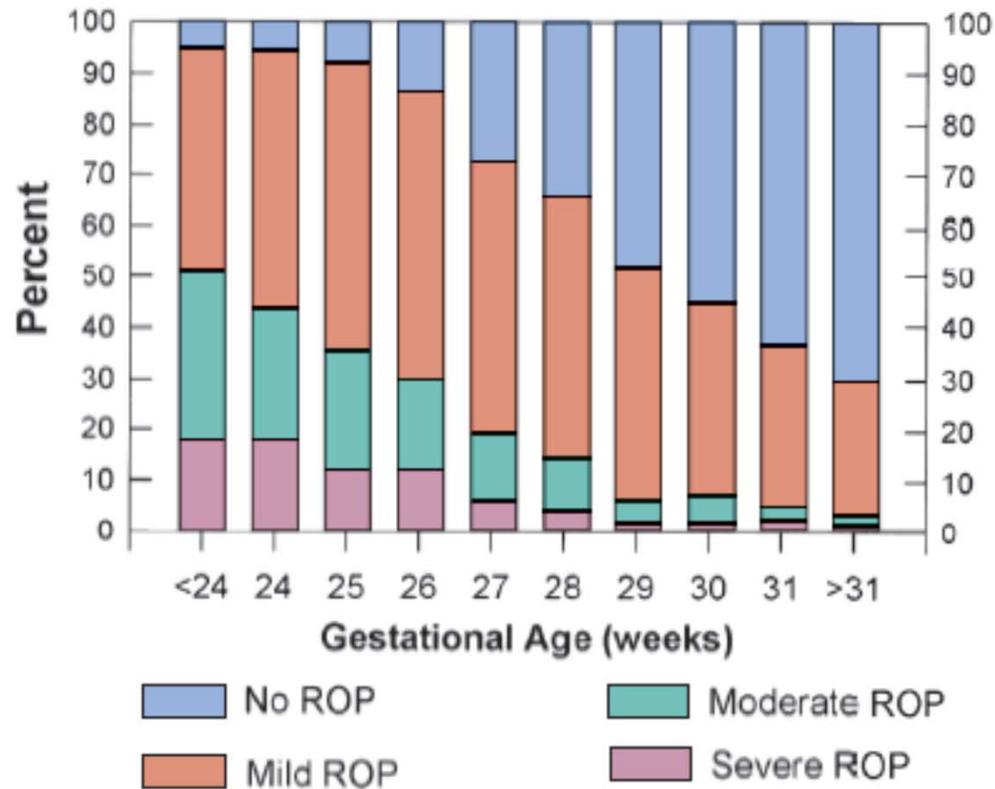


Figure 104-1 Incidence of mild (less than prethreshold), moderately severe (prethreshold), and severe (threshold) retinopathy of prematurity (ROP). (Data from Phelps DL. Retinopathy of prematurity: history, classification, and pathophysiology. *Neoreviews*. 2001;2:e153; and the ROP definitions from Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: 32-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:339.)

ROP Patogenia

- **Fase 1** → Cese del crecimiento vascular normal (obliteración vasos inmaduros por hiperoxia)
- **Fase 2** → Crecimiento de vasos patológicos

ROP Fase 1

- Hiperoxia relativa → Detención de crecimiento vascular (animales y humanos)
- Ambiente IU → $(pO_2) < 50$ mm Hg
- Retina madura → aumenta la demanda metabólica

ROP Fase 1

- Hiperoxia suprime → FC angiogénicos: eritropoyetina y FC endotelial vascular (VEGF)
- Pérdida FC presentes in útero: FC simil a la insulina (IGF-I)
- Acidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) → desarrollo de la retina. Pérdida de omega 3 = Patogénesis ROP

ROP Fase 2

- Retina hipóxica → Expresión de los factores que responden a $< O_2$ = eritropoyetina (EPO) y FC endotelial vascular (VEGF) → Estimulan neovascularización
- Formación de cicatrices → desprendimiento

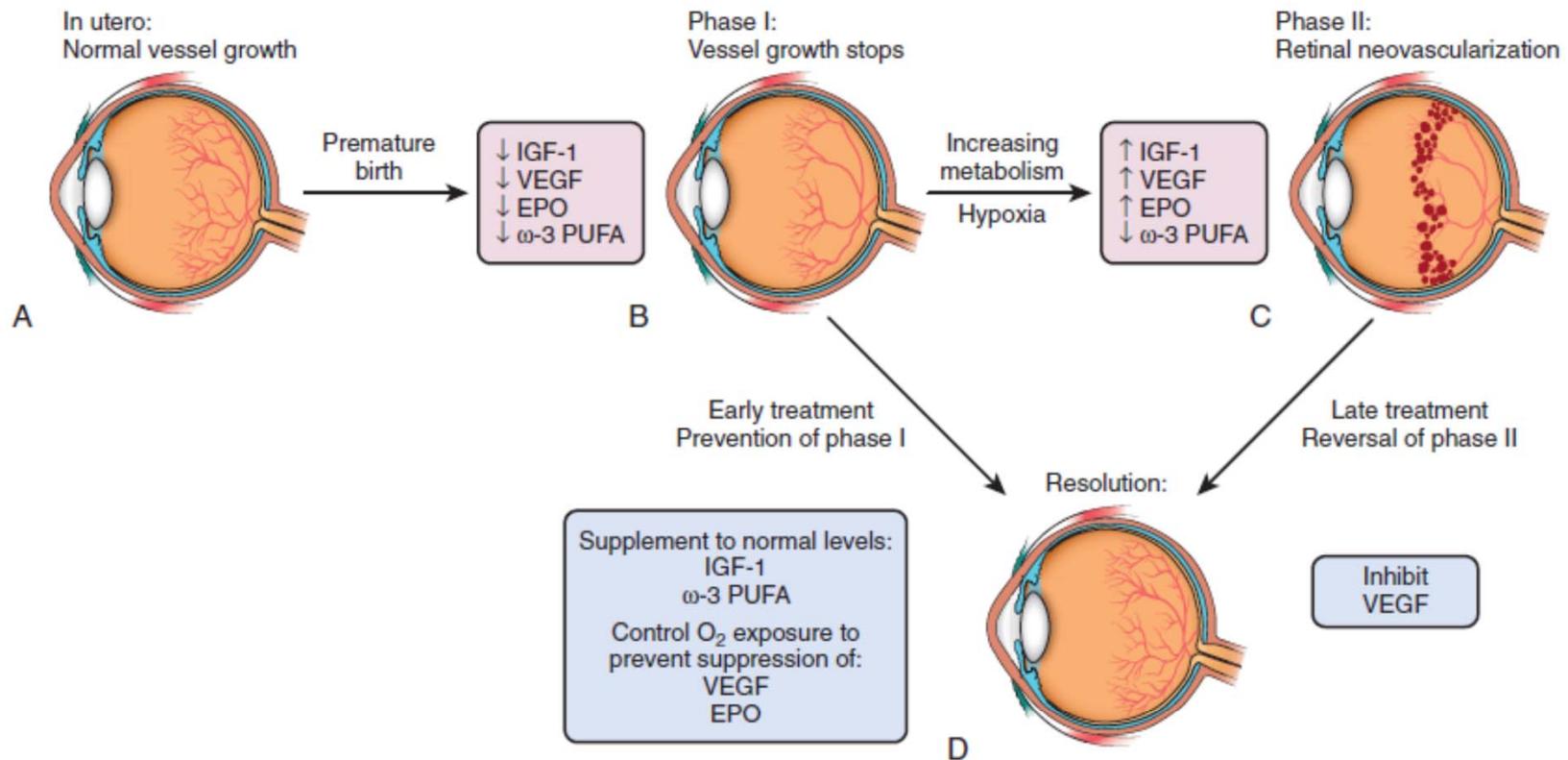


Figure 104-2 Progression of retinopathy of prematurity. **A**, Oxygen tension is low in utero. **B**, Phase I: After birth until \approx 30 weeks' postmenstrual age, retinal vascularization is inhibited because of hyperoxia and loss of the nutrients and growth factors provided at the maternal-fetal interface. Blood-vessel growth stops and as the retina matures and metabolic demand increases, hypoxia results. **C**, Phase 2: The hypoxic retina stimulates expression of the oxygen-regulated factors such as erythropoietin (EPO) and vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulate retinal neovascularization. Insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations increase slowly from low concentrations after preterm birth to concentrations high enough to allow effects on the concentration of VEGF pathways. **D**, Resolution of retinopathy might be achieved through prevention of phase I by increasing IGF-I to in utero concentrations and by limiting oxygen to prevent suppression of VEGF; alternatively, VEGF can be suppressed in phase 2 after neovascularization with laser therapy or an antibody. EPO, Erythropoietin; ω -3 PUFA, ω -3 polyunsaturated fatty acids. (Adapted from Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-5182, by permission of the Association for Research in Vision and Ophthalmology.)

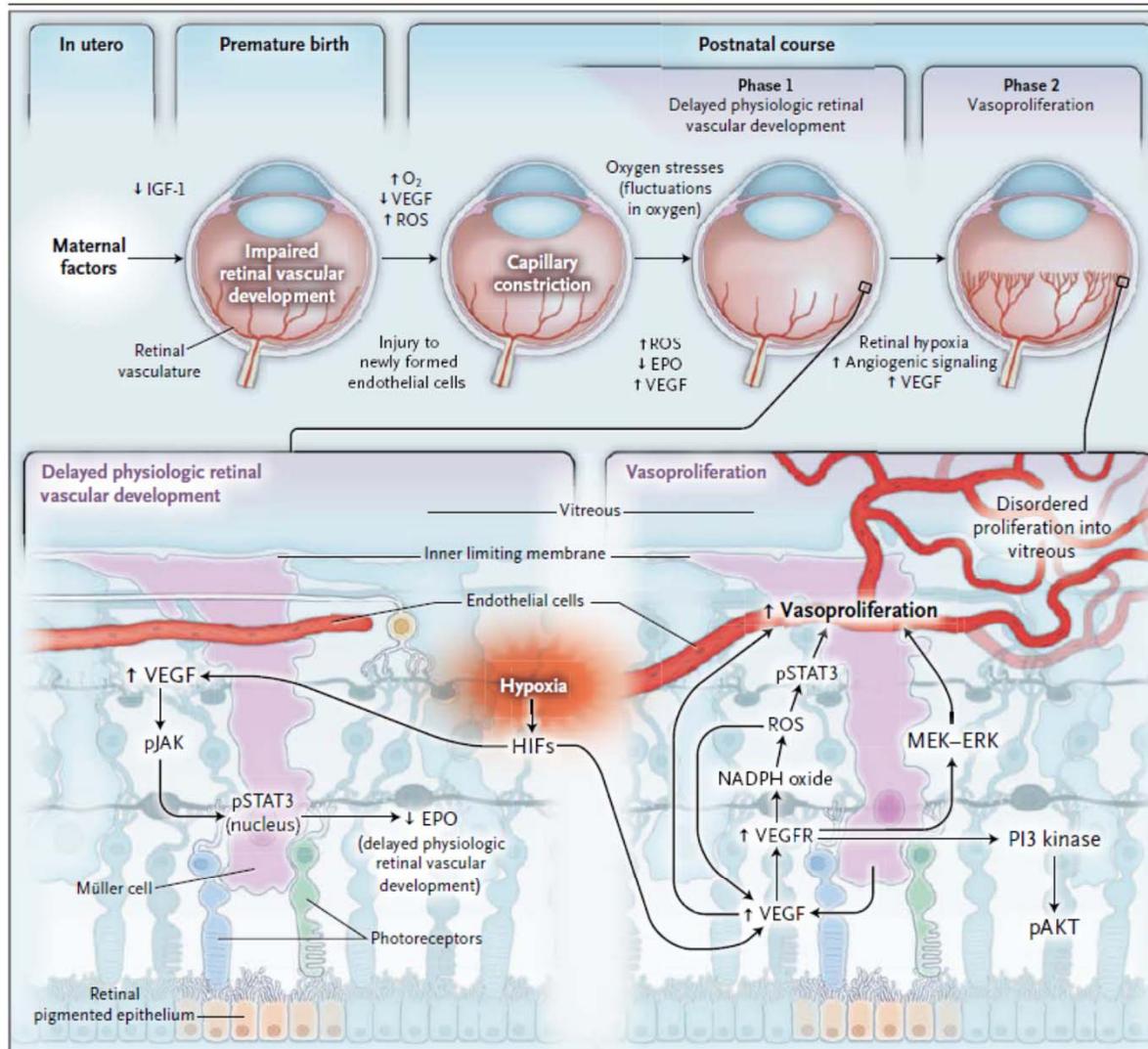


Figure 2. Revised Two-Phase Hypothesis of Retinopathy of Prematurity.

In retinopathy of prematurity, there is initially delayed physiologic retinal vascular development, resulting in a peripheral avascular area of the retina (phase 1). Later, vasoproliferation in the form of intravitreal angiogenesis can occur at the junction of avascularized and vascularized retina (phase 2). As shown in the lower panel, increased vascular endothelial growth factor (VEGF) induced by hypoxia delays physiologic retinal vascular development by interfering with ordered vascular development; decreased VEGF in high oxygen also delays physiologic retinal vascular development by reducing developmental angiogenesis. EPO denotes erythropoietin, ERK extracellular signal-regulated kinase, HIF hypoxia-inducible factor, IGF-1 insulin-like growth factor 1, MEK mitogen-activated protein-ERK, O₂ oxygen, pAKT phosphorylated protein kinase B, PI3 phosphatidylinositol 3, pJAK phosphorylated Janus kinase, pSTAT3 phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, ROS reactive oxygen species, and VEGFR vascular endothelial growth factor receptor.

Factores de Riesgo

- O₂ → Equilibrio óptimo de saturación de O₂ (retinopatía versus morbilidad general) no se conoce
- Fase 1: control de O₂ es más importante que en la fase 2
- Fluctuaciones del nivel de O₂ en las primeras semanas de vida se asocian con > Ri ROP

Factores de Riesgo

- Edad Gestacional y Peso al Nacer → vulnerabilidad a $< EG$ y $< PN$
- Bajos niveles postnatales IGF-I → RNP < 33 sem. tienen un aumento muy lento de este factor → supresión de crecimiento de vasos retinianos (fase 1)

Factores de riesgo

- Hiperglicemia y uso de insulina → Se asocia con un aumento de la ROP
- Nutrición adecuada + niveles de IGF-I son necesarios para crecimiento postnatal y una reducción en el riesgo de ROP
- NP prolongada → adición de AGPIO3 útil

Factores de Riesgo

- Déficit Vit E → Propiedades antioxidantes es un posible tratamiento o profilaxis de ROP.
- Niveles de luz → Luz brillante puede inducir o empeorar la ROP
- Otros factores → Niveles sanguíneos elevados de CO₂, anemia, transfusiones sanguíneas, HIV, SDR, VM, convulsiones.

BOX 104-2**SCHEDULE FOR FIRST
INDIRECT
OPHTHALMOSCOPY IN
PREMATURE INFANTS****WHO**

- All infants 30 weeks' gestation or less, or weighing less than 1500 g at birth
- Infants born at 1500 to 2000 g who have a medically unstable course

WHEN

- By the later of 31 weeks' postmenstrual age* or 4 weeks after birth
- Recommend first examination before discharge from the hospital

Diagnóstico

- Oftalmólogo adiestrado
 - Fondo de ojo dilatado con oftalmoscopio indirecta
 - Angiografía con fluoresceína
- Exámenes de seguimiento → cada 2 semanas hasta que se observe la retina completamente vascularizada.
- Complicaciones a largo plazo ROP
 - reexaminar: 6 meses y 3 años de edad.

Clasificación Internacional ROP

- Desarrollado en 1984 y 1987
- Define la retinopatía por varios criterios:
 - Localización
 - Extensión
 - Etapa
 - Enfermedad "plus"

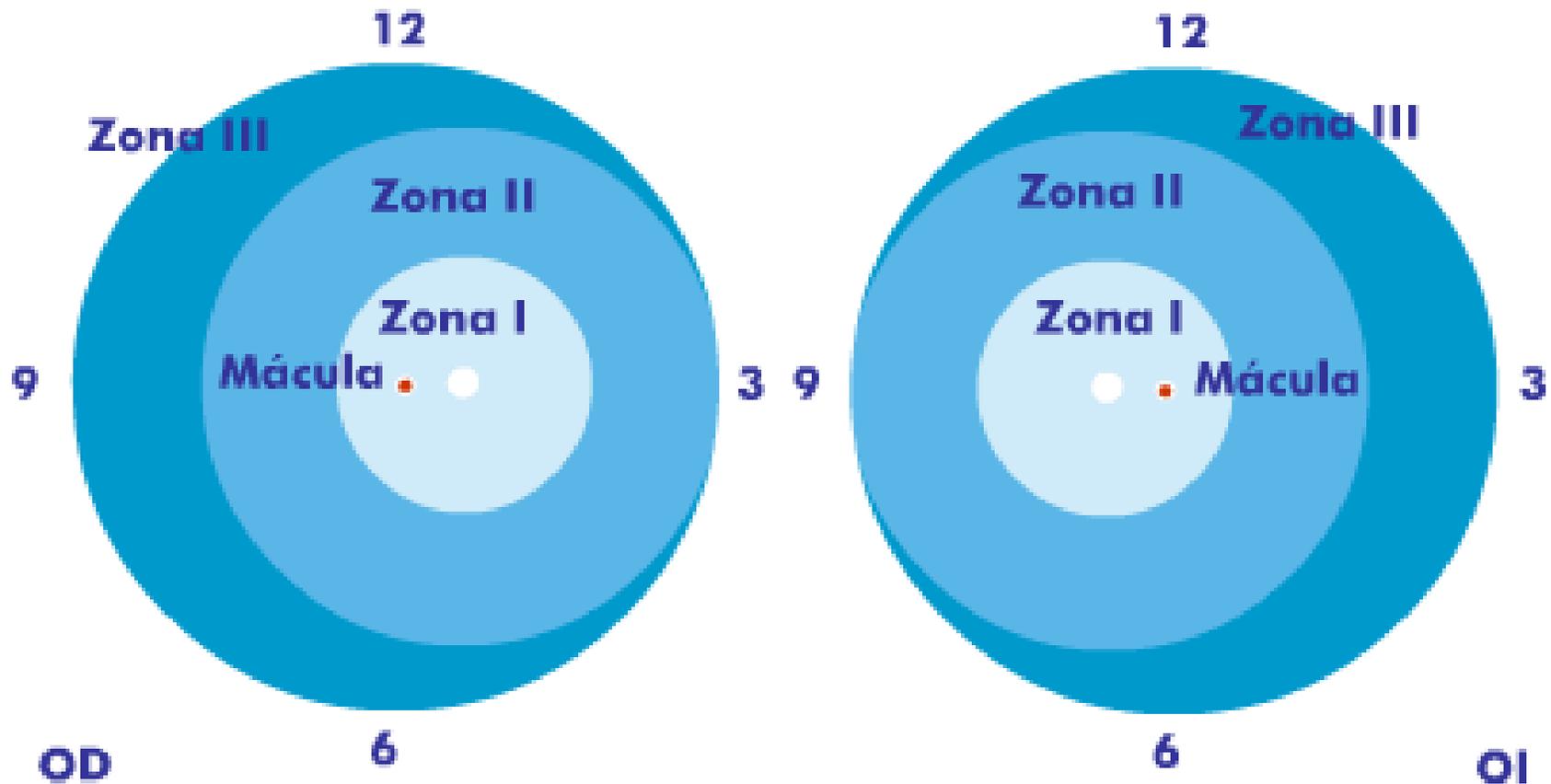
Clasificación Internacional ROP

Localización

Relativa al nervio óptico

- **Zona I** : Area centrada en DO que se extiende desde el disco a 2 v la distancia entre el disco y la mácula
- **Zona II** : Anillo concéntrico a Zona I que se extiende hacia la ora serrata nasal (el borde retiniano hacia el lado nasal del ojo)
- **Zona III**: Creciente remanente de retina en el lado temporal (ora serrata temporal). Es la última parte de la retina que llega a vascularizarse.

Zonas de la retina



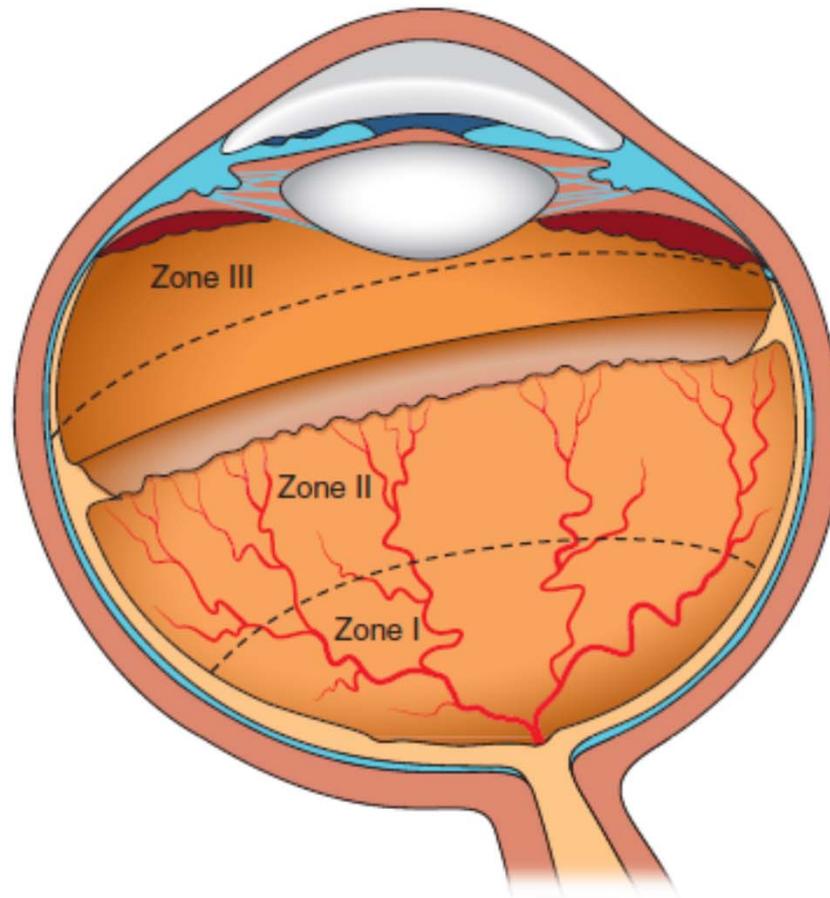
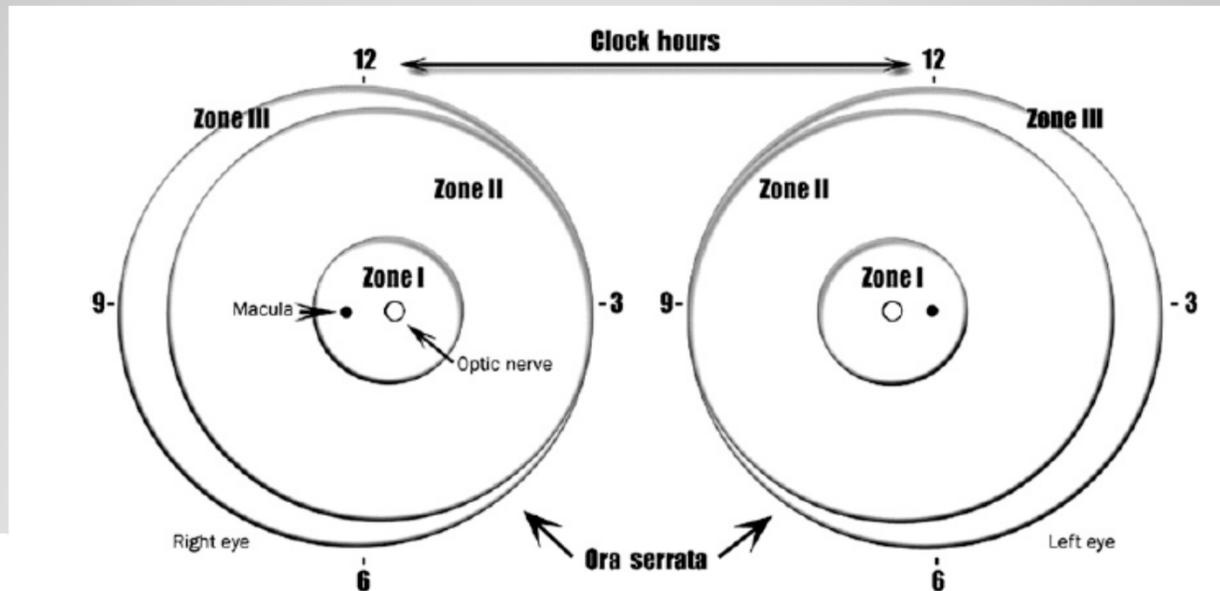


Figure 104-3 Artist's rendering of half of the eye with zone II, stage 3, retinopathy of prematurity with plus disease. The view is from the top of the head, with the temporal side of the retina to the reader's left, and the nasal side to the right. Zones I, II, and III are drawn onto the retina to assist in visualizing their positions within the eye.

Clasificación Internacional ROP Extensión

Cuántas horas de reloj de la retina están comprometidas, considerando a la retina como una esfera de reloj.

- Ej. ROP se extiende de 1 a 5 la extensión ROP es 4 horas

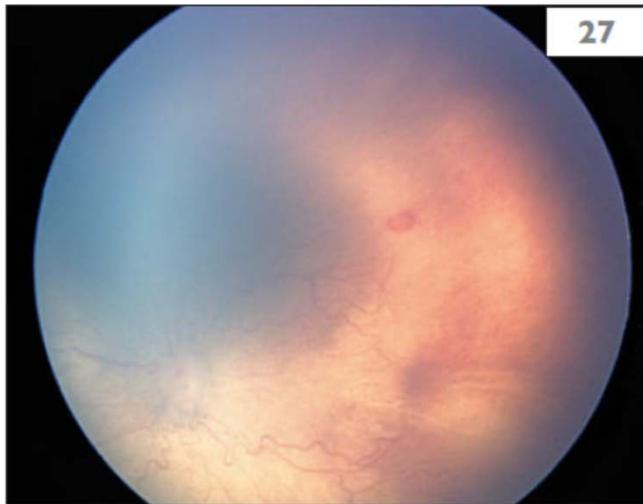


Clasificación Internacional ROP

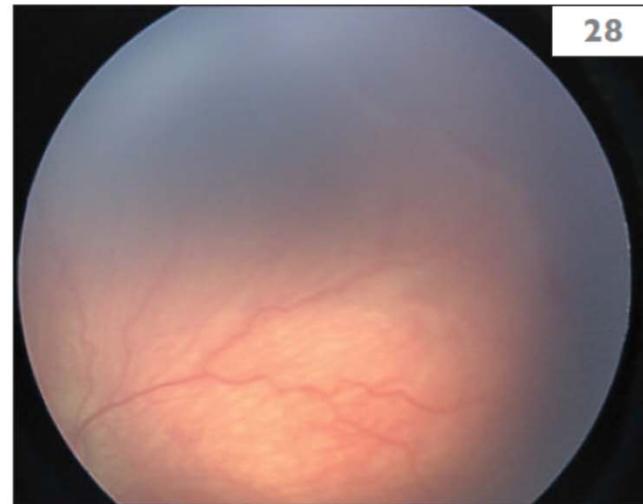
Severidad

Grado de respuesta vascular anormal observado

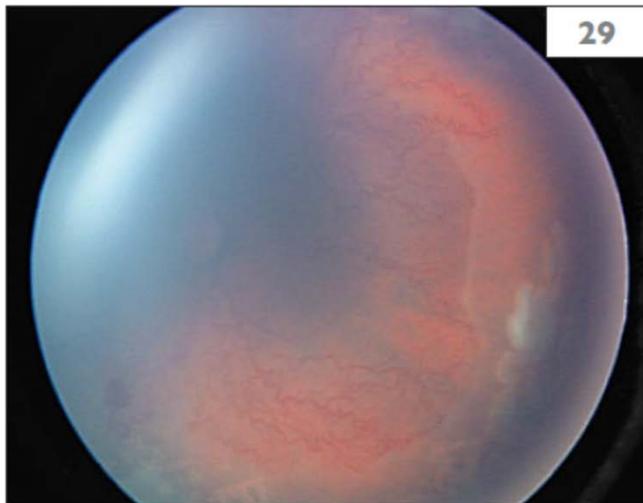
- **Etapa 1** : Línea demarcatoria entre la retina vascularizada normal (naranja) cerca del nervio óptico y la retina no vascularizada, más periférica (gris).
- **Etapa 2** : Anillo de tejido cicatricial en el lugar de la línea demarcatoria que se hace más ancha y alta. Por detrás de este anillo se puede ver un penacho de neovasos.
- **Etapa 3** : Aumento del anillo vascular con crecimiento de tejido fibrovascular en el anillo extendiéndose hacia el vítreo.



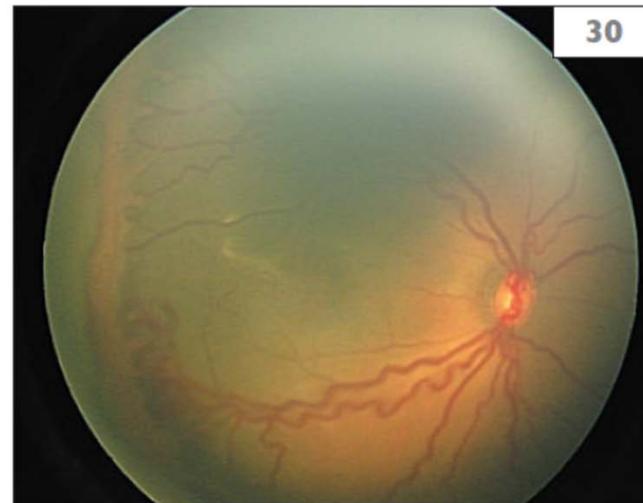
27 Immature retina, without clinically visible ROP. Note the gradual change from vascular to avascular retina.



28 Stage I ROP.



29 Stage 2 ROP.

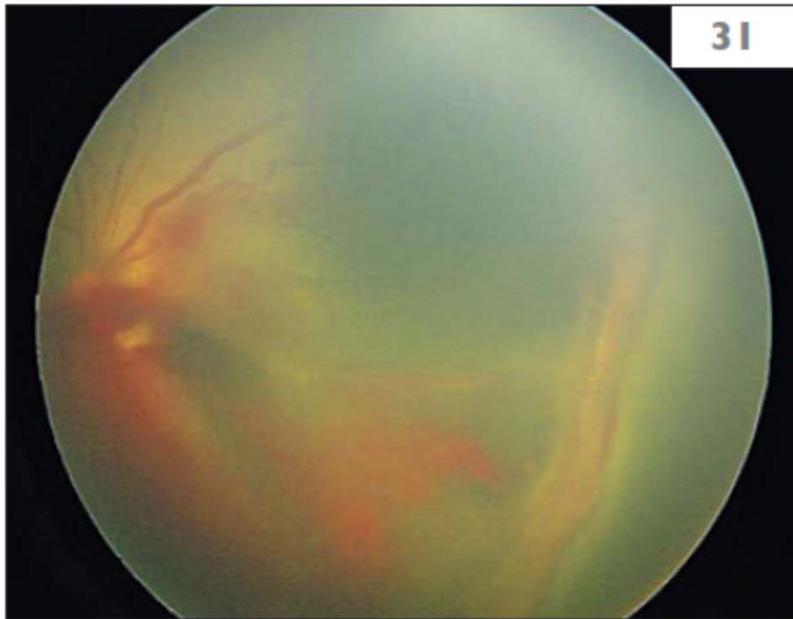


30 Stage 3 ROP.

Clasificación Internacional ROP

Severidad

- **Etapa 4:** Desprendimiento subtotal de retina.
 - **4 A:** Desprendimiento no incluye la mácula y la visión puede ser buena.
 - **4 B:** Desprendimiento de mácula y el potencial visual está disminuido.
- **Etapa 5:** Desprendimiento retinal total. No hay visión útil
- **Enfermedad "Plus":** Dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos cerca del nervio óptico. Un signo + "plus" se añade al número de etapa ROP .



31

31 Plus disease.



32

32 Aggressive posterior ROP.

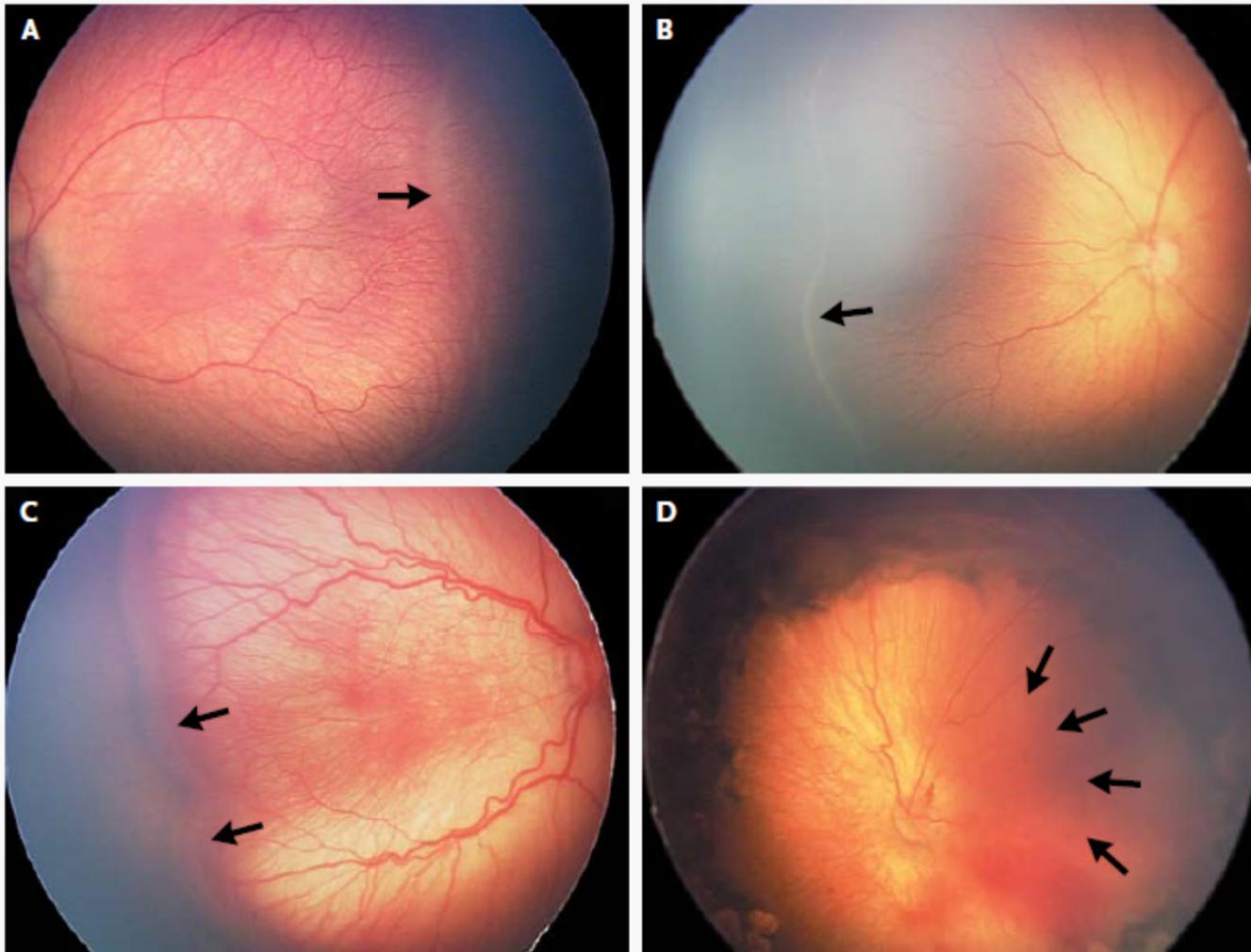


Figure 1. Stages of Retinopathy of Prematurity in Zone II in Preterm Infants.

The images were obtained with a neonatal retinal imaging system (RetCam, Clarity Medical Systems). Panel A shows a line between the vascularized and avascularized retina (stage 1). Panel B shows a ridge between the vascularized and avascularized retina (stage 2). Panel C shows a thickened ridge with aberrant intravitreal angiogenesis (stage 3). Panel D shows partial retinal detachment (stage 4), which is most evident at the right side of the image where the underlying choroidal vascular detail is out of focus.

Seguimiento ROP

- **Umbral de la enfermedad** → ROP 3+ zona I o II en al menos 5 horas de reloj continuas u 8 discontinuas
 - Nivel para la intervención (50 % pérdida visual y severa pérdida visual sin tto)
- **Enfermedad Pre umbral** → ROP 2+, ROP 3, ROP 3+ con menos de 5 horas reloj continuas o menos de 8 discontinuas de proliferación fibrovascular en zonas I o II
 - Seguimiento semanal hasta completar vascularización o llegar a E. Umbral

Diagnóstico

- **ROP tipo 1** → Ablación retinal periférica
 - Prevenir ceguera (retina periférica es destruida para salvar la visión central)
 - Inyección intravítrea AC-VEGF (bevacizumab/avastin)
- **Rop tipo 2** → Seguimiento

Evolución y Pronóstico

- Progresión variable
- **Peor pronóstico** → **Enfermedad grave en la zona 1** (más inmadura) → progresa rápidamente al tipo 1 de la enfermedad → alto Ri desprendimiento de retina
- **Inicio en zona 3 buen pronóstico** → ROP leve (etapa 1 o 2 sin enfermedad plus) → sanan sin cicatriz residual → ligero aumento de la incidencia de la miopía, hipermetropía, estrabismo.

Tratamiento

BOX 104-1

CRITERIA FOR PERIPHERAL ABLATIVE THERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Zone II: Plus disease with stage 2 or 3 ROP

Zone I: Plus disease with stage 1 or 2 ROP

Zone I: Stage 3 ROP

Tratamiento

- **Fotocoagulación con Láser:** Se trata la retina avascular para eliminar los vasos anormales antes que se produzca tejido cicatricial como para producir un desprendimiento retiniano. (más usado por su eficacia)
- **Crioterapia:** Técnica de congelamiento en que se coloca un electrodo muy frío en ojo (esclera) y se congela. Se hacen múltiples aplicaciones para tratar toda el área avascular → Evolución favorable para ojos tratados en umbral (Stage 3+ ROP).

Tratamiento

- **Vitrectomía** : En los casos de etapa 5 A con desprendimiento de retina completo (varias pequeñas incisiones en el ojo usando un dispositivo que corta y aspira para sacar el vítreo que es reemplazado por una solución salina) → permitiendo la relajación de la retina

Tratamiento de salvataje, poco usado en la actualidad

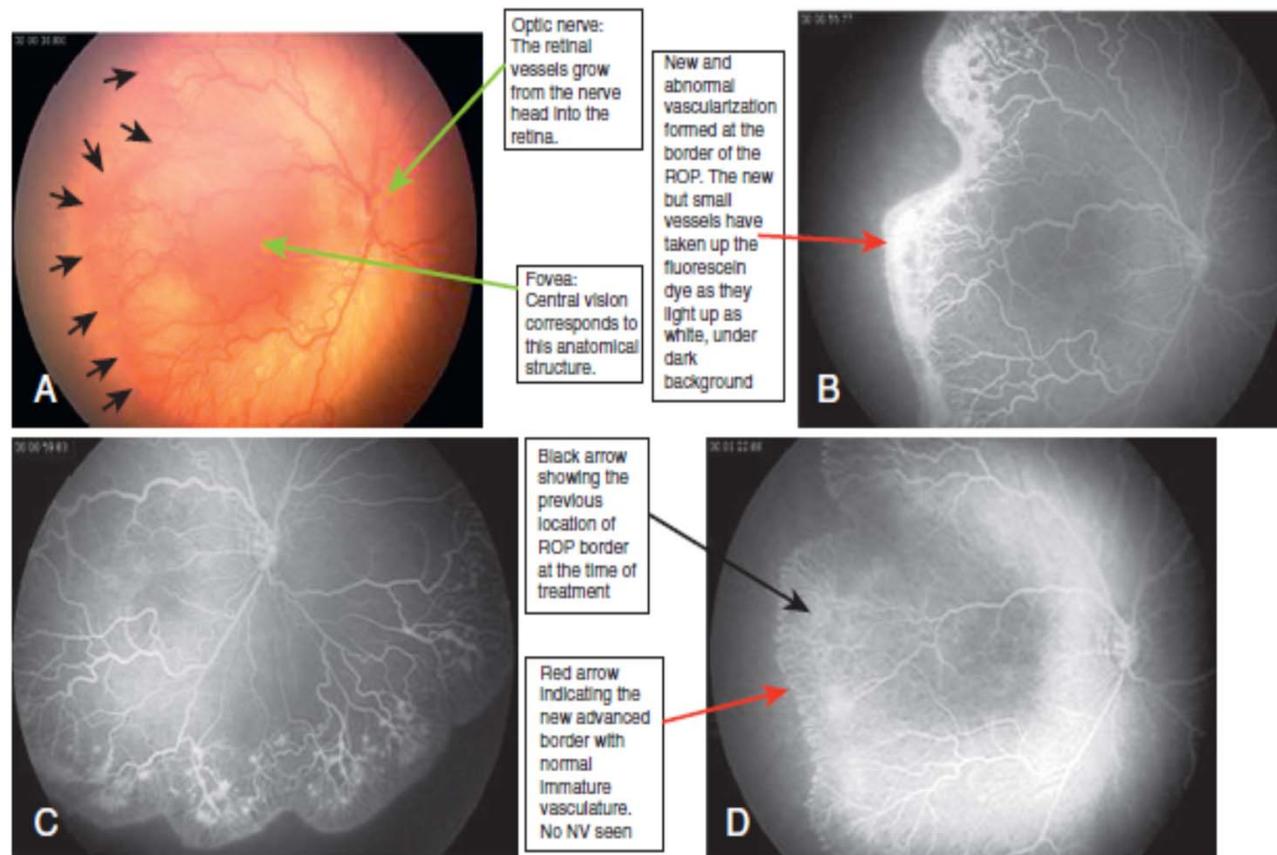
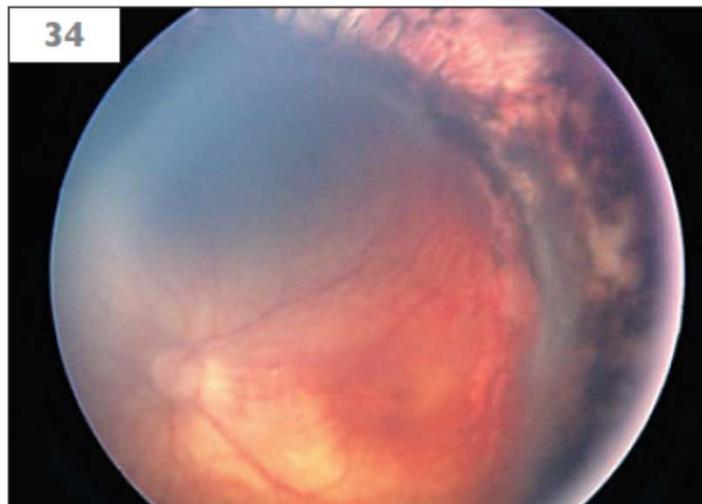


Figure 104-4 A single patient with Zone I, stage 3 ROP with plus disease. **A**, Small arrows indicate the border where the vascular zone ends and the avascular (part of retina that does not have any vessels to bring oxygen and nutrition) zone starts. Along that border, the red thick line indicates significant neovascularization (NV) at that border. Also note dilation of veins and tortuosity of the arteries. It is still somewhat difficult to see the detail because of the underlying pinkish hue that masks the contrast. **B**, Fluorescein angiography documents retinal vascular anatomy in much better detail, as the fluorescein dye lights up only the retinal vasculature and every other structure is dark. Bright white structures at the border are all significant neovascularization. **C**, Fluorescein angiography shows the inferior retina. The border is visible again with less but present neovascularization seen as light bulbs on a tree. **D**, Fluorescein angiography performed 1 month after treatment with anti-VEGF therapy. Note that the normal retinal vasculature has grown, neovascularization has completely disappeared. Plus disease has also regressed with no tortuosity seen in the arteries.



33 Appearance of the retina after diode laser photocoagulation for ROP.



34 Fibrous-appearing organization of the vitreous in ROP.

Seguimiento

Posterior a examen inicial

- **Cada 2 semanas** Hasta que la retina está completamente vascularizada o hasta que la ROP regrese.
- **Cada semana** Si está presente un preumbral de enfermedad (etapa 2+ ROP, etapa 3 ROP, o etapa 3+ ROP con menos de 5 horas reloj continuas o menos de 8 discontinuas horas reloj de proliferación fibrovascular en zonas 1 or 2)

Referencias

- Retinopathy of Prematurity. Ye Sun et al Part 20. The eye. Page: 1767- 1774. 2015
- Retinopatía de la Prematuridad, Guías Clínicas de Neonatología HPM, Diciembre 2013
- Retinopatía del Prematuro, Neonatología, J.L. Tapia, A. González, Cap. 34, 3° Edición, 2012. Pág: 295- 299
- Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity, review article, Hartnett M, Penn J, NEJ Med 2012;367:2515-26.

Referencias

- Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology American Association for Pediatric Ophthalmology and strabismus and American Association of Certified Orthoptists Pediatrics; originally published online December 31, 2012
- CHAPTER 3 Retinopathy of prematurity David K. Coats, MD and Ashvini Reddy, MD. 2012